

Aus dem Forschungslaboratorium der psychiatrischen Universitätsklinik Basel  
(Direktor: Prof. J. E. Staehelin) und der Neurologischen Universitäts-Poliklinik  
(Direktor: Prof. F. Georgi)

---

Über die Aktivität der Serumaldolase  
mit besonderer Berücksichtigung  
der Multiplen Sklerose, der Schizophrenie und des  
Alkoholismus

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Medizinischen Fakultät der Universität  
Basel

vorgelegt von  
**Leif Juveth**  
aus Oslo (Norwegen)

1956

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor F. GEORGI  
Tag der Promotion: 21. November 1956

Sonderdruck aus  
„Zeitschrift für klinische Medizin“, 154. Band, 6. (Schluß-)Heft, S. 569—579 (1957)  
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg



Aus der Neurologischen Universitäts-Poliklinik, Basel  
(Vorsteher: Prof. Dr. med. F. GEORGI)

## Über die Aktivität der Serumaldolase mit besonderer Berücksichtigung der Multiplen Sklerose, der Schizophrenie und des Alkoholismus

Von

LEIF JUVETH

(Eingegangen am 8. April 1957)

Die Aldolase — ein normalerweise in verschiedenen Geweben des Organismus vorkommendes Enzym — wurde 1934 von MEYERHOF und LOHMANN<sup>17</sup> entdeckt. Das Enzym greift im intermediären Kohlenhydratstoffwechsel ein, indem Fructose-1,6-Diphosphat spezifisch in die beiden Triosen, 3-Phosphoglycerinaldehyd und Phosphodioxyaceton gespalten wird<sup>22</sup>. Im Verhältnis zum Serum sind Muskel, Niere, Milz, Leber und Erythrocyten an Aldolase reichhaltig<sup>2, 26</sup>; bei Krankheiten dieser Organe, bzw. bei Hämolyse<sup>2</sup>, findet man eine erhöhte Aldolaseaktivität des Serums, indem das Enzym ins Blut übergetreten ist.

Auch Tumorgewebe enthält reichlich Aldolase; WARBURG und CHRISTIAN<sup>26</sup>, SIBLEY und LEHNINGER<sup>24</sup> haben die Aktivität dieses Enzyms bei Carcinomkranken untersucht. Sie konnten feststellen, daß ungefähr 20% der an Carcinom leidenden Patienten eine erhöhte Aldolaseaktivität des Serums zeigten.

JACOB und NEUHAUS<sup>13</sup> wiesen nach, daß die Serumaldolase bei progressiver Muskeldystrophie — wohl durch vermehrten Abbau von Muskelsubstanz — im Durchschnitt nahezu das Vierfache der Norm beträgt.

Besonders eingehend haben sich BRUNS u. Mitarb.<sup>2, 3, 5</sup> mit den Verhältnissen der Aldolase befaßt; sie fanden, daß bei der Hepatitis epidemica vermehrt Aldolase im Serum vorhanden ist, hingegen bei andern Hepatopathien (Lebercirrhose, Cholelithiasis, Lebercarcinom, Cholangitis<sup>1, 5</sup>) normale Werte vorliegen. Von den gleichen Verfassern wurde deshalb ein Aldolasetest ausgearbeitet, der dazu beitragen soll, im frühen Stadium der Krankheit eine Hepatitis epidemica von einem Verschlußikterus zu differenzieren<sup>1, 5</sup>.

Die Verfasser zeigten auch, daß mit der klinisch faßbaren Besserung der Hepatitis die Aldolaseaktivität zur Norm zurückgeht<sup>5</sup>. Daß die vermehrte Aldolase im Serum den geschädigten Leberzellen entstammt,

zeigten BRUNS und NEUHAUS<sup>4</sup> im Tierexperiment mit Tetrachlorkohlenstoff, indem die Leber der gesunden, weißen Maus eine hohe, das Serum eine niedrigere Aldolaseaktivität aufwies, hingegen nach hervorgerufenem Leberzellschaden durch intraperitoneal verabreichten Tetrachlorkohlenstoff in ölgiger Suspension die Aktivitätswerte das umgekehrte Verhältnis aufwiesen.

Nach einzelnen eigenen Feststellungen führen auch einige andere für die Leber toxische Substanzen (Alkohol, Barbiturat, Largactil?) zu einer erhöhten Aldolaseaktivität des Serums.

Nachdem somit erwiesen ist, daß bei *Leberzellschäden*<sup>4</sup> die Serumaldolase erhöht ist, stellt sich die Frage, wie sich dieses Enzym bei Krankheiten des Zentralnervensystems verhält, bei welchen man mittels verschiedener Leberfunktionsprüfungen eine *Funktionsstörung* der Leber hat nachweisen können. Zu diesen Erkrankungen zählen auf neurologischem Gebiet insbesondere Affektionen des Stammhirns, die Multiple Sklerose und die Schizophrenie. Daß bei diesen Krankheiten eine Herabsetzung des Entgiftungsvermögens der Leber interferieren kann, ist von verschiedener Seite<sup>7, 10, 12, 19, 25</sup> nachgewiesen worden. Die Frage, ob die Ursache dieser Störung primär in der Leber oder im Gehirn gesucht werden muß, steht noch offen.

Zur Feststellung des Entgiftungsvermögens der Leber stehen verschiedenste Tests zur Verfügung. GEORGI u. Mitarb.<sup>7</sup> stellten bei Anwendung des Quickschen Hippursäuretests fest, daß die bei Schizophrenen, bei der Pubertätsmagersucht, wie auch bei der Postencephalitis und Multiplen Sklerose usf. gefundenen Hippursäurewerte sich häufig in ausgesprochen signifikanter Weise von denen Gesunder unterscheiden (vgl. dazu auch<sup>18, 21</sup>).

Wir haben daher, außer Gesunden als Kontrollen, insbesondere Patienten mit Multipler Sklerose, an Schizophrenie Erkrankte und Alkoholiker und eine Anzahl andere Patienten mit verschiedener Diagnose in der Absicht untersucht, die Bedingungen, die zu Veränderungen der Serumaldolase führen, kennen zu lernen.

### Methodik

Entsprechend den Angaben von BRUNS<sup>1, 5</sup>.

Fructose-1,6-Diphosphat wird in Collidinpuffer der Einwirkung des Serums bei 37° C während 1 Std ausgesetzt. Die beiden Triosen werden zu gleichen Teilen mit Hydrazin abgefangen, und nach Unterbrechung der Reaktion mit Trichloressigsäure und nach kurzer alkalischer Hydrolyse zur Abspaltung des Phosphats der Triosen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu einer violetten Farbe umgesetzt. Ablesung mit dem Beckman-Spektrophotometer.

*Ausführung*<sup>2</sup>: 1,0 ml Serum wird mit 1,0 ml Collidinpuffer, 0,25 ml Hydrazin, 0,25 ml Jodacetat, 0,25 ml Aqua dest. (oder 1,75 ml „Gemisch“ dieser Lösungen) und 0,25 ml HDP-Lösung versetzt (Gesamtvolumen = 3,0 ml). Man inkubiert

1 Std bei 37° C, enteiweißt mit 3,0 ml Trichloressigsäure und filtriert. Zu 1,0 ml Filtrat gibt man 1,0 ml 0,75 n NaOH und läßt 10 min bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zugabe von 1,0 ml 2,4-Dinitrophenylhydrazin erwärmt man 10 min im Wasserbad bei 38° C. Nun wird mit NaOH auf 10,0 ml aufgefüllt. Es entwickelt sich eine rotviolette Farbe. Ablesung im Beckman-Spektrophotometer bei 540 m $\mu$  zwischen der 3. und 15. Minute nach der Farbentwicklung gegen einen Leerwert, der sich dadurch vom Fermentansatz unterscheidet, daß HDP nach dem Enteiweißen zugesetzt wird.

*Berechnung der Aktivität.* Die Eichkurve wurde angelegt, indem die beiden reinen Triosen in obiger Weise zu Farblösungen umgesetzt, photometriert und in entsprechenden Aldolaseeinheiten ausgedrückt wurden.

Wir stellten zunächst fest, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, daß die Aldolaseaktivität nach körperlicher Betätigung, höchstwahrscheinlich nach Genuß alkoholischer Getränke, wie auch im mehr oder weniger hämolysierten Serum zunimmt. Nach Medikation mit Leberstützpräparaten, nach Stehenlassen des zu untersuchenden Serums — auch im gefrorenem Zustand — hingegen abnimmt.

Tabelle 1

| Untersuchungspersonen |       |     | Aldo-<br>lase-<br>ein-<br>heiten | Bemerkungen                                                |
|-----------------------|-------|-----|----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Nr.                   | Name  | Sex |                                  |                                                            |
| 26                    | R. E. | ♀   | 8                                | nüchtern, Bettruhe.                                        |
|                       |       |     | 17*                              | nüchtern, nach normaler körperlicher Tätigkeit.            |
| 27                    | R. W. | ♂   | 12                               | nüchtern, Bettruhe.                                        |
|                       |       |     | 28,5*                            | nüchtern, nach normaler körperlicher Tätigkeit.            |
| 43                    | H. E. | ♂   | 20                               | vor 12 Std Schnaps und Bier.                               |
| 17                    | O. D. | ♂   | 3                                | mit Leberstützpräparat über längere Zeit ver-<br>abreicht. |
|                       |       |     | 23                               | nach Aussetzen dieses Präparates während 2 Tagen.          |
| 2 gemischte Seren     |       |     | 22,5                             | vor Einfrierung.                                           |
|                       |       |     | 17,5                             | nach 24 Std im Eiskasten.                                  |

\* Ohne Ruhe und Blutabnahme im Liegen sind die Werte mehr als 2mal zu hoch. Es wurde deshalb für die Aldolasewerte einiger normaler Probanden, denen die Blutprobe erst nach Arbeitsantritt abgenommen werden konnte, ein „Korrektionsfaktor“ von 2,25 angenommen.

Deshalb wurden nach dem Ausfall dieser Vorversuche die weiteren Untersuchungen unter Einhaltung folgender Bedingungen durchgeführt:

Blutentnahme frühmorgens direkt nach Aufwachen der *hospitalisierten* Patienten, bzw. nach halbstündiger, völliger Ruhe bei den *ambulant*en Patienten; möglichste körperliche Schonung auf dem Wege zur Blutentnahmestelle; nüchtern, mindestens 24stündige Karenz von Medikamenten und alkoholischen Getränken.

Die Analysen wurden am gleichen Tag, im Durchschnitt 3—4 Std nach der Venenpunktion begonnen, nachdem die Blutproben nach den Angaben von BRUNS während mindestens 2 Std bei Zimmertemperatur gestanden hatten.

## Ergebnisse

Gesamtzahl der Analysen: 74.

Gruppe 1: Normalpersonen, total . . 12, davon 4 Männer, 8 Frauen

Gruppe 2: Multiple Sklerose . . . . 21, davon 8 Männer, 13 Frauen

Gruppe 3: Schizophrenie. . . . . 8 }

Gruppe 4: Alkoholismus . . . . . 14 } sämtlich Männer

Gruppe 5: Andere Krankheiten . . 19

## Gruppe 1: Normalpersonen

Tabelle 2. Aldolasewerte von 12 gesunden Probanden

| Nr. | Name  | Sex | Jahrgang | Aldolase-einheiten | Bemerkungen                                                                                                                 |
|-----|-------|-----|----------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3   | L. J. | ♂   | 1923     | 3,5*               | } Reduziert wegen Blutentnahme nach körperlicher Tätigkeit.                                                                 |
| 2   | H. M. | ♂   | 1929     | 3,5*               |                                                                                                                             |
| 1   | A. S. | ♂   | 1928     | 4                  |                                                                                                                             |
| 27  | R. W. | ♂   | 1929     | 12**               |                                                                                                                             |
| 4   | R. W. | ♀   | 1917     | 1,5                | } Reduzierte Werte wegen körperlicher Betätigung.<br>→ Nach kurzer gemüthlicher Velofahrt und Arbeitsbeginn im Labor 17 AE. |
| 24  | N. N. | ♀   | —        | 3                  |                                                                                                                             |
| 25  | R. D. | ♀   | 1913     | 4,5                |                                                                                                                             |
| 44  | N. S. | ♀   | 1938     | 7,5*               |                                                                                                                             |
| 45  | N. H. | ♀   | 1932     | 7,5*               |                                                                                                                             |
| 26  | R. E. | ♀   | 1936     | 8**                |                                                                                                                             |
| 28  | M. B. | ♀   | 1934     | 10,5               |                                                                                                                             |
| 29  | I. W. | ♀   | 1891     | 10,5               |                                                                                                                             |

\* Reduziert mit dem Faktor 2,25 gemäß Ergebnis der Tabelle 1.

\*\* Auch in Tabelle 1 aufgeführt.

Mittelwert Männer: 5,75 AE. Grenzwerte: 3,5—12 AE.

Mittelwert Frauen: 6,6 AE. Grenzwerte: 1,5—10,5 AE.

Obwohl wir an sich die Methodik von Bruns benutzten, liegen unsere Grenz- und Mittelwerte etwas höher (BRUNS<sup>2</sup>: 3,0—8,0 AE, Mittelwert: 5,4 AE.). Auf welchen Momenten diese prinzipiell nicht wesentliche Differenz beruht, konnte nicht ermittelt werden, möglicherweise spielt unser doch recht kleines Material an Normalfällen eine Rolle.

## Gruppe 2: Multiple Sklerose (Tabelle 3)

a) Männer 8, Grenzwerte: 8—35 AE; Mittelwert: 20 AE.

b) Frauen 13, Grenzwerte: 6,5—25 AE; Mittelwert: 15,5 AE.

Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, wurde bei 18 von insgesamt 21 Fällen eine über der Norm liegende Aldolase-Aktivität gefunden.

In einem Fall (Nr. 17) von chronischer Multipler Sklerose wurden folgende Werte gefunden: Mit einem Leberstützpräparat (Pernämon crud.) über längere Zeit verabreicht: 3 AE. Nach 48stündigem Abstellen des Präparates: 23 AE.

Tabelle 3. Aldolasewerte von 21 Patienten mit Multipler Sklerose (MS)

| Nr. | Name     | Sex | Geburts-<br>jahr | Diagnose                                       | Nebendiagnose                                          | AE   | Hippur-<br>säurewerte<br>nach Quick,<br>Normalbereich<br>I: 2,8—4,5<br>II: 3,3—5,2<br>I/II | Medikation                                 |
|-----|----------|-----|------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 8   | P. L.    | ♂   | 1914             | MS chronisch                                   |                                                        | 35   | 3,38/3,86                                                                                  | ∅                                          |
| 18  | I. O.    | ♂   | 1928             | MS chronisch (schwer)                          |                                                        | 25   | 2,28/3,15                                                                                  |                                            |
| 10  | E. E.    | ♀   | 1907             | MS chronisch                                   |                                                        | 24,5 | 3,20                                                                                       | ∅                                          |
| 17  | O. D.    | ♂   | 1927             | MS chronisch progredient                       | Nephropathie                                           | 23*  | ∅                                                                                          | { Pernämon:<br>2 Tage vorher<br>abgestellt |
| 5   | K. S.    | ♂   | 1923             | MS schubförmig in Remission                    |                                                        | 22   | ∅                                                                                          |                                            |
| 16  | L. B.    | ♀   | 1904             | MS chronisch stationär                         |                                                        | 22   | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 13  | F. K.    | ♀   | 1907             | MS chronisch progredient<br>(schwer)           | Neuropathie und andere<br>Folgekrankheiten             | 22   | 2,04/1,72                                                                                  | ∅                                          |
| 9   | S. S.    | ♀   | 1921             | MS chronisch                                   | Nephropathie                                           | 20   | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 14  | M. G.    | ♀   | 1905             | MS chronisch (schwer)                          |                                                        | 20   | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 7   | I. E.    | ♂   | 1923             | MS schubförmig in Remission                    |                                                        | 18   | 3,70                                                                                       | ∅                                          |
| 22  | E. H.    | ♀   | 1915             | MS chronisch                                   | Fettunverträglichkeit, Neu-<br>rose, starke Abmagerung | 17   | 3,83                                                                                       | ∅<br>1 Tbl. Cibalgin                       |
| 23  | A. M. K. | ♀   | 1931             | MS akuter Schub                                |                                                        | 17   | 2,93/3,26                                                                                  | ∅                                          |
| 6   | H. Z.    | ♂   | 1910             | MS chronisch stationär                         |                                                        | 15,5 | 2,30/3,52                                                                                  | ∅                                          |
| 15  | O. B.    | ♂   | 1904             | MS chronisch (schwer)                          | Folgekrankheit: Decubitus<br>+ Kontrakturen            | 15   | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 11  | G. F.    | ♀   | 1910             | MS schubförmig<br>in Teilremission             |                                                        | 12,5 | 3,59/4,28                                                                                  | ∅                                          |
| 12  | R. S.    | ♀   | 1914             | MS akuter Schub                                |                                                        | 12,5 | 3,08/2,80                                                                                  | ∅                                          |
| 20  | E. Z.    | ♀   | 1904             | MS chronisch stationär                         |                                                        | 12,5 | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 59  | E. G.    | ♀   | 1901             | MS chronisch progredient                       |                                                        | 11,5 | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 19  | M. v. R. | ♀   | 1908             | MS chronisch, total bettlägerig                | Verdacht auf Nierenstörung                             | 10   | ∅                                                                                          | ∅                                          |
| 61  | W. S.    | ♂   | 1917             | MS schubförmig progredient<br>in Teilremission |                                                        | 8    | 2,86                                                                                       | ∅                                          |
| 60  | A. A.    | ♀   | 1900             | MS chronisch progredient                       | chronische Cystitis                                    | 6,5  | ∅                                                                                          | ∅                                          |

\* Siehe Tabelle I

∅ = keine  
Medikation

∅ = nicht  
untersucht

In einem Fall von fraglicher Multipler Sklerose (Nr. 21, Tabelle 6), bei einer Frau wurde eine Aktivität von 17,5 AE gemessen.

*Gruppe 3: Schizophrenie (Tabelle 4)*

a) Katatonie 4; gemessene Werte: 6,5—15—25—58,5\*.  
*Mittelwert: 26 AE.*

b) Paranoid 3; gemessene Werte: 28—29,5\*—40,5\*.  
*Mittelwert: 33 AE.*

c) Hebephrenie 1; 24 AE.  
*Mittelwert Schizophrenie: 28 AE.*

Bei diesen 8 Fällen liegt die gemessene Aldolase-Aktivität nur in einem Fall im Bereiche der Norm.

*Gruppe 4: Alkoholismus (Tabelle 5)*

Total 14 Patienten. Gefundene Werte zwischen 17 und 62 AE, d.h. sämtliche Werte liegen über der Norm. *Mittelwert: 35,5 AE.*

Bei Fall Nr. 43 handelte es sich um einen normalen, gesunden Mann, der ungefähr 12 Std vor der Venenpunktion reichlich alkoholische Getränke genossen hatte: 20 AE.

Alle Patienten dieser Gruppe, mit Ausnahme von Nr. 38 und 54 (entsprechend 17 AE und 32 AE), erhielten am Morgen der Blutentnahme kleine Insulindosen, die wegen des Abusus zur Beruhigung verabreicht wurden. Inwieweit eine eventuelle Steigerung oder Herabsetzung durch Insulin bewirkt wird, wäre noch zu erweisen.

Die zwei höchsten Werte dieser Gruppe wurden bei Patienten mit Delirium tremens gemessen.

*Gruppe 5: Andere Krankheiten (Tabelle 6)*

In dieser Gruppe wurden bemerkenswerterweise meistens erhöhte Werte gefunden. Bei einem männlichen Patienten, der wegen eines traumatischen Augenleidens hospitalisiert war, wurde eine Aktivität von 23 AE gemessen, und zwar nachdem das Serum in gefrorenem Zustand 48 Std im Eiskasten gestanden hatte, weshalb dieser Wert am Tage der vorgenommenen Venenpunktion vermutlich noch höher gewesen wäre. Ungefähr eine Woche später wurde ein Plattenepithelcarcinom (histol. Diagnose) der rechten Lunge festgestellt.

In 3 von 4 Fällen von Intoxikationen wurden erhöhte Werte gefunden, der höchste (32 AE) bei Barbituratvergiftung. Hingegen zeigte das Serum einer Frau, die wegen chronischer CO-Intoxikation hospitalisiert war, nur eine Aktivität, die innert der Grenzen des Normalen liegt (Fall Nr. 72).

\* Diese 3 Werte bei Largactiltherapie gefunden.

Tabelle 4. Aldolasewerte von 8 Patienten mit Schizophrenie

| Nr. | Name | Ge-<br>burts-<br>jahr | Diagnose    | Stadium der Krankheit                                           | Bilirubin<br>(Normal bis 0,5 mg-%)<br>Galaktose:<br>(Normal bis 0,35 g-%<br>und 3 Std | AE    | Quick<br>Hippur-<br>säurewerte,<br>Normal-<br>bereich<br>I: 2,8—4,5<br>II: 3,3—5,2<br>I/II | Medikation<br>(vor 24 Std)                          |
|-----|------|-----------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 53  | F.W. | 1914                  | Katatonie   | jetzt Schub                                                     | Bilirubin:<br>leicht erhöht                                                           | 58,5  | 0,46/3,07                                                                                  | Largactil 4 Tage lang<br>ohne Felamin               |
| 50  | W.S. | 1928                  | Paranoid    | schubweiser Verlauf, im Schub<br>krank seit 1954                | Bilirubin:<br>< 0,15 mg-%<br>SR: 40/71 mm                                             | 40,5  | Ø                                                                                          | Largactil 5 Tage lang<br>mit Felamin                |
| 48  | R.H. | 1929                  | Paranoid    | mehr chronisch mit Schüben von<br>Zeit zu Zeit, krank seit 1946 | Galaktose: normal                                                                     | 29,5* | Ø                                                                                          | Largactil 2 Tage lang<br>mit Felamin und<br>Insulin |
| 52  | F.H. | 1915                  | Paranoid    | im Schub, krank seit 1941                                       | Bilirubin:<br>leicht erhöht                                                           | 28    | Ø                                                                                          | keine                                               |
| 49  | W.S. | 1934                  | Katatonie   | schubweise verlaufende Krank-<br>heit, jetzt in Besserung       | Ø                                                                                     | 25    | Ø                                                                                          | keine                                               |
| 51  | K.H. | 1932                  | Hebephrenie | chronisch                                                       | Ø                                                                                     | 24    | Ø                                                                                          | keine                                               |
| 46  | O.L. | 1931                  | Katatonie   | akut                                                            | Bilirubin:<br>0,59 mg-%                                                               | 15    | 3,14/3,87                                                                                  | keine                                               |
| 47  | A.T. | 1913                  | Katatonie   | Schub vor 1 Monat, im Abklingen                                 | Ø                                                                                     | 6,5   | Ø                                                                                          | Serpasil bis vor<br>2 Tagen                         |

\* = ganz leichte Hämolyse des Serums. Ø = nicht untersucht.

Tabelle 5. *Alkoholwerte von 14 Alkoholikern*

| Nr. | Name | Ge-<br>burts-<br>jahr | Diagnose                       | Dauer der Krankheit                       | AE   | Galaktose<br>(normal bis<br>0,35 g-%<br>und 3 Std) | Bilirubin<br>(normal<br>< 0,5 mg-%) | Bemerkungen                              | Medikation<br>(24 Std vorher)                     |
|-----|------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 42  | M.R. | 1910                  | Delirium tremens               | Alkoholiker seit 1953                     | 62   | 0,59 g-%, 2,5 Std                                  | 1,76                                |                                          | Insulin, Redoxon<br>Decholin, Percorten           |
| 41  | E.N. | 1915                  | Delirium tremens               | seit Jugend<br>Alkoholiker                | 56,5 | normal                                             | < 0,5                               |                                          | Insulin, Percorten,<br>Decholin, Redoxon<br>forte |
| 31  | A.A. | 1905                  | Alk. chron.                    | Alkoholiker<br>seit Jugend                | 45   | 1,17 g-%                                           | < 0,5                               |                                          | 12 E Insulin<br>Redoxon                           |
| 40  | F.S. | 1918                  | Alkoholhalluzinose             |                                           | 45   | normal                                             | 1,3                                 | Psoriasis,<br>fragliche<br>Herdnephritis | Insulin, Redoxon,<br>Beozyn                       |
| 54  | W.H. | 1924                  | Toxikomanie<br>(Saridon)       | Alkoholiker,<br>chronischer Zustand       | 32   |                                                    |                                     |                                          | ø                                                 |
| 35  | M.L. | 1909                  | Alk. chron.,<br>Psychopathie   | Alkoholiker seit 1939                     | 27   | normal                                             | < 0,5                               |                                          | 12 E Insulin                                      |
| 39  | W.M. | 1906                  | Alk. chron.                    | 30jährige Dauer                           | 25   | normal                                             | < 0,5                               |                                          | Insulin                                           |
| 36  | E.W. | 1909                  | Alk. chron.                    | Progre dient seit 1917                    | 22,5 | normal                                             | < 0,5                               |                                          | Insulin                                           |
| 32  | F.W. | 1911                  | Alk. chron.                    | Alkoholiker seit 1942,                    | 22   | normal                                             | < 0,5                               |                                          | 12 E Insulin                                      |
| 43  | H.E. | 1909                  | Schnaps und Bier<br>vor 12 Std | (sonst gesunder Mann<br>kein Alkoholiker) | 20*  |                                                    |                                     | Normalperson                             | ø                                                 |
| 37  | P.P. | 1906                  | Alk. chron.                    | jetzt akuter Alk.                         | 19   | 0,62 g-%, 3 Std                                    | < 0,5                               | Hypertension                             | Insulin                                           |
| 34  | K.R. | 1906                  | Alk. Psychose                  |                                           | 18   | normal                                             | < 0,5                               | Mb. Bürger                               | Antabuskur<br>12 E Insulin                        |
| 33  | A.N. | 1893                  | Alk. Korsakow                  | Alkoholiker seit 1912                     | 17   | normal                                             | < 0,5                               | Hypertension                             | 8 E Insulin                                       |
| 38  | G.C. | 1899                  | Alk. chron.                    | Alkoholiker seit 1930                     | 17   | 0,65 g-%, 3 Std                                    | < 0,5                               |                                          | Insulin                                           |

\* Siehe auch Tabelle 1.

Tabelle 6. Aldolasewerte von 19 Patienten mit verschiedenen Krankheiten

| Nr. | Name     | Sex | Ge-<br>burts-<br>jahr | Diagnose                                                | Medikamente<br>(24 Std vorher)                         | AE   |
|-----|----------|-----|-----------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|
| 72  | K. v. A. | ♂   | 1926                  | Barbituratintoxikation<br>(Suicid)                      | Ø                                                      | 32   |
| 58  | M. W.    | ♂   | 1894                  | Corpus Al. Corn.<br>Plattenepithelcarcinom<br>der Lunge | Ø                                                      | 23   |
| 73  | B. S.    | ♀   | 1887                  | Glaucoma simpl.                                         | Ø                                                      | 19   |
| 79  | P. B.    | ♂   | 1934                  | Fragl. Epilepsie                                        | Cibalgin                                               | 19   |
| 56  | W. S.    | ♂   | 1905                  | Fragl. Sympt. Paranoid-<br>katatonies Zustandsbild      | Ø                                                      | 19   |
| 21  | H. W.    | ♀   | 1938                  | Fragl. MS                                               | Ø                                                      | 17,5 |
| 57  | H. F.    | ♂   | 1914                  | Toxikomanie (Morphin,<br>Methadon, Dolantin)            | 3 × 4 E Insulin                                        | 17   |
| 74  | N. C.    | ♀   | 1881                  | Cataract.                                               | Calcium Redoxon,<br>Becozym (3 × 1),<br>Arovit (3 × 1) | 17   |
| 76  | A. L.    | ♂   | 1931                  | Intoxikation (Chinin)                                   | Ø                                                      | 16   |
| 78  | A. G.    | ♀   | 1891                  | Hypertensio Art.<br>(Glaucoma ac.)                      | 0,75 mg Serpasil                                       | 16   |
| 65  | A. T.    | ♂   | 1932                  | Toxoplasmose                                            | Daraprim (3 × 1 Tabl.)                                 | 14   |
| 71  | M. L.    | ♀   | 1905                  | Hypertensio Art.                                        | Mischpulver                                            | 12,5 |
| 64  | E. H.    | ♂   | 1927                  | Encephalomyelitis                                       | Redoxon (3 × 1 Tabl.)                                  | 12,5 |
| 63  | W. S.    | ♂   | 1931                  | Hirnnervensyndrom                                       | Benerva + 1 Amp. B <sub>12</sub>                       | 12,5 |
| 70  | A. B.    | ♂   | 1906                  | Hirnatrophischer<br>Prozeß                              | Ø                                                      | 12   |
| 55  | P. W.    | ♂   | 1931                  | Epilepsie                                               | Mesantoin, Borophen,<br>Mysolin                        | 10   |
| 66  | M. V.    | ♀   | 1917                  | Hirntumor (Astrocytom)                                  | 0,10 Luminal                                           | 8,5  |
| 67  | W. U.    | ♂   | 1908                  | Fragl. Amyotr. Lat.<br>Sklerose                         | 3 × 1 Niconacid                                        | 8,5  |
| 77  | M. V.    | ♀   | 1914                  | Chron. CO-Intoxikation                                  | Ø                                                      | 6,5  |

Ø = kein Medikament.

### Diskussion

Aus der Gesamtheit unserer Versuche geht zunächst hervor, daß in der Tat die Aktivität der Serumaldolase bei bestimmten Erkrankungen im Sinne einer Steigerung verändert ist. Eine Spezifität bezüglich einer bestimmten Störung läßt sich hingegen nicht erkennen. Davon abgesehen erweist schon unser kleines Probandengut, daß gewisse Fehlerquellen eine Rolle spielen könnte. Das gilt z. B. für einen Teil der von uns untersuchten Alkoholiker, bei denen die verstärkte motorische

Unruhe allein eine Steigerung der Aldolase-Aktivität bedingen könnte. Ferner bleibt zu überprüfen, inwieweit eventuell die leichte „Insulinisierung“ der Alkoholkranken die Aldolase-Aktivität beeinflußt.

Bei den Multiple-Sklerose-Patienten dürfte die Erhöhung der Aldolase-Aktivität mit dem Krankheitsprozeß zusammenhängen, zumal hier die oben erwähnten Fehlerquellen (körperliche Betätigung, Insulin usf.) weitgehend vermieden sind. Zur weiteren Abklärung der Bedeutung der Aldolase-Aktivitätssteigerung bei der MS muß unter anderem noch das Resultat von Längsschnittuntersuchungen abgewartet werden.

Die hohen Serum-Aldolasewerte, die bei Schizophrenen, insbesondere bei mit Largactil Behandelten angetroffen werden, beanspruchen im Zusammenhang mit der durch Largactilgaben unter Umständen bedingten Leberschädigung ein besonderes Interesse. Sind doch gelegentlich Fälle von plötzlich auftretendem Ikterus unter Largactilgaben beobachtet worden<sup>14,15</sup>. Wenn man zudem bedenkt, daß die Senkungsgeschwindigkeit im Beginn der Largactiltherapie erhöht zu sein pflegt, so ist ein Hinweis auf eine Störung der Serum-Eiweiß-Synthese und damit gewisser Leberfunktionen gegeben. Auch hier wären zur weiteren Abklärung der Bedeutung dieser Steigerung der Serum-Aldolase-Aktivität Längsschnittuntersuchungen notwendig.

Die Gruppe der diversen Krankheiten endlich zeigt, daß relativ häufig erhöhte Aldolasewerte gefunden werden: hier ist vor weiteren Schlüssen die Frage des Einflusses verschiedener Medikamente noch abzuklären. So zeigen Versuche von SCHAPIRA<sup>23</sup> über den Einfluß des Cortison und des ACTH auf die Serum-Aldolasewerte bei Tieren eine konstante, zum Teil beträchtliche Erhöhung des Enzyms nach der Verabreichung dieser Hormone. Darüber hinaus muß man sich fragen, ob nicht ganz allgemein bei einer Steigerung des Stoffwechsels bzw. beim Stress eine Erhöhung der Serum-Aldolase-Aktivität zu erwarten ist.

Aus all diesen Gründen wird man sich in Zukunft nicht mit der einfachen Bestimmung der Serum-Aldolase-Aktivität begnügen dürfen; man wird vielmehr an Bestimmungen nach „Belastungen“ denken müssen; in dieser Beziehung sei an die ebenfalls der Fehlergrenzen wegen nicht brauchbaren gewöhnlichen Brenztraubensäurebestimmungen (GEORGI und BEUTHIEN<sup>9</sup>) erinnert; erst durch die Feststellung eines verzögerten Abfalls der angestiegenen Brenztraubensäurewerte nach Fructosebelastung wurde von REYMOND und Mitarbeitern<sup>20</sup> eine für MS zwar nicht spezifische, aber doch charakteristische Störung konstatiert.

### Zusammenfassung

Es wurden Bestimmungen der Aktivität der Serum-Aldolase insbesondere bei der Multiplen Sklerose, der Schizophrenie und beim Alkoholismus durchgeführt.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Gesunden kommt es bei allen drei Erkrankungen zu einer wesentlichen Steigerung der gemessenen Aldolase-Aktivität. Daß es sich dabei kaum um einen „Index“ handelt, der ausschließlich mit einer postulierten Leberzellschädigung zusammenhängt, geht einerseits aus den Ergebnissen von „Kontroll-Patienten“, andererseits aus dem Umstand hervor, wonach körperliche Betätigung bereits mittleren Grades zu einer wesentlichen Steigerung der Aldolase-Aktivität führen kann.

Vorläufig scheint die einfache Feststellung einer gesteigerten Aldolase-Aktivität noch keinen sicheren Hinweis für eine Zellschädigung zu geben, bzw. über die Frage funktioneller Leberalterationen bei den erwähnten Erkrankungen eine entscheidende Aussage zu vermitteln. Vielleicht ließe sich in weiteren Untersuchungen durch Berücksichtigung der hier mitgeteilten Fehlerquellen — vielleicht in Form einer Belastung, ähnlich der Fructose-Belastung bei Bestimmung des Verhaltens der Brenztraubensäure — auch das Verhalten der Serum-Aldolase unter normalen und pathologischen Verhältnissen genauer wie bisher charakterisieren.

### Literatur

- <sup>1</sup> Boehringer & Söhne, Firma, Mannheim: Aldolase-Test im Blut. — <sup>2</sup> BRUNS, F.: Biochem. Z. **325**, 156 (1954). — <sup>3</sup> BRUNS, F., and J. NEUHAUS: Arch. of Biochem. a. Biophysics **55**, No 2 (1955). — <sup>4</sup> BRUNS, F., u. J. NEUHAUS: Biochem. Z. **326**, 242 (1955). — <sup>5</sup> BRUNS, F., u. W. PULS: Klin. Wschr. **1954**, 656. — <sup>6</sup> GEORGI, F., u. D. JORDAN: Schweiz. med. Wschr. **1956**, 321. — <sup>7</sup> GEORGI, F.: Arch. f. Psychiat. u. Z. Neur. **187**, 469 (1952). — <sup>8</sup> GEORGI, F.: Moderne Probleme der Pädiatrie, Bd. I, S. 675, (1954). — <sup>9</sup> GEORGI, F., u. A. BEUTHEN: Confinia neur. (Basel) **15**, 32 (1955). — <sup>10</sup> GEORGI, F., u. O. E. FISCHER: Handbuch der Neurologie, Bd. VII/I. Berlin: Springer 1935. — <sup>11</sup> GROS, H., E. J. KIRNBERGER u. K. H. SCHIFFER: Münch. med. Wschr. **1955**, 133. — <sup>12</sup> HEILBRUNN, G., O. FELSENFELD and P. SZANTO: J. Nerv. Dis. **102**, 19 (1945). — <sup>13</sup> JACOB, W., u. J. NEUHAUS: Zbl. Neur. **131**, 319 (1955). — <sup>14</sup> LABHARDT, F.: Schweiz. Arch. Neur. u. Psychiatr. **73**, H. 1/2 (1953). — (Largactilsymposium.). — <sup>15</sup> LOFTUS LAWRENCE, R., K. A. HUIZENGA, M. STAUFFER, H. ROMA and J. CAIN: J. Amer. Med. Assoc. **157**, 1286—1288 (1955). — <sup>16</sup> MARKEES, S., D. JORDAN u. F. GEORGI: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (61. Kongr.) **1955**, LXXIV. — <sup>17</sup> MEYERHOF, O., u. Lohmann K.: Biochem. Z. **271**, 102 (1934). — <sup>18</sup> MÜLLER, H. R.: Confinia neur. (Basel) **15**, 250 (1955). — <sup>19</sup> QUASTEL, J. H., and W. T. WALES: Lancet **1938 II**, 301; **1940 I**, 402. — <sup>20</sup> REYMOND, CL., CL. WILD, TH. BÉRAUD u. A. VANNOTTI: Schweiz. med. Wschr. **1956**, 328. — <sup>21</sup> RIEDER, H. P.: Z. klin. Med. **154**, 87 (1956). — <sup>22</sup> SANDOZ, Firma, Basel: Ausgewähl. Kap. aus der allg. Biochem., Teil 3, H. 3, S. 209. — <sup>23</sup> SCHAPIRA, F.: C. r. Soc. Biol. Paris **148**, 1997 (1954). — <sup>24</sup> SIBLEY, J. A., and A. L. LEHNINGER: J. Nat. Canc. Inst. (Bethesda) **9**, 303 (1949). — <sup>25</sup> STADLER, H.: Z. Neur. **154**, 626 (1936). — <sup>26</sup> WARBURG, O., u. W. CHRISTIAN: Biochem. Z. **314**, 399 (1943).

Dr. LEIF JUVETH, Neurologische Universitäts-Poliklinik, Basel (Schweiz)  
Socinstrasse 55

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

### **Curriculum vitae**

Ich, LEIF JUVETH, wurde geboren in Oslo, Norwegen, am 26. November 1923, von Eltern Hans und Hilda, geborene Haugen. Primar- und Sekundarschule in Oslo. Matura in Oslo 1943. Nach der Wiedereröffnung der Osloer Universität 1945 Studien der Chemie und vorklinische Bildung. Seit 1947 weitere vorklinische Studien an der Universität Stockholm (Karolinska Institutet). Seit 1951 klinische Studien an der Universität Basel. Medizinische Fachprüfung in Basel 1955.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. GEORGI für die Themastellung und Förderung, sowie seinen beiden Mitarbeitern, Frau Dr. JORDAN und Herrn Dr. RIEDER, für ihre Hilfe und Unterstützung in der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

